WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5: A61K 31/785, 31/74, 9/16 A61K 9/20 // (A61K 31/785 A61K 31/215, 31/19)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 91/03249

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

21. März 1991 (21.03.91)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP90/01514

(22) Internationales Anmeldedatum:

7. September 1990 (07.09.90)

(30) Prioritätsdaten:

P 39 30 168.0 P 39 30 206.7 9. September 1989 (09.09.89) DE

9. September 1989 (09.09.89) DE

(71) Anmeider (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Knollstrasse, D-6700 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOEST, Thomas [DE/ DE]; An der Duene 9, D-2082 Moorrege (DE). SPIE-GEL, Erwin [DE/DE]; Heinestrasse 3 a, D-6945 Hirschberg (DE).

(74) Anwalt: KARAU, Wolfgang; BASF Aktiengesellschaft, Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent)*, DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: PREPARATIONS CONTAINING COLESTYRAMINE FOR REDUCING LIPID LEVELS

(54) Bezeichnung: COLESTYRAMIN ALS LIPIDSENKER ENTHALTENDE PRÄPARATE

(57) Abstract

Preparations containing colestyramine for reducing lipid levels.

(57) Zusammenfassung

Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate.

BENENNUNGEN VON "DE"

Bis auf weiteres hat jede Benennung von "DE" in einer internationalen Anmeldung, deren internationaler Anmeldetag vor dem 3. Oktober 1990 liegt, Wirkung im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland mit Ausnahme des Gebietes der früheren DDR.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spaniun	MG	Madagaskar
ΔÜ	Australien	P1	Finnland	ML	Mali
23	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanion
32	Bolgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BP	Burkina Fasso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NO	Norwegen
Ŋ	Benin	HU	Ungara	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Ruminien
CA	Kanada	JP	Japan	SD	Sudan
CP	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CC	Kongo	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	u	Liechtenstein	SU	Soviet Union
СМ	Kamerun	LK	Sri Lanka	TD	Tschad ·
ĐΕ	Doutschland	LU	Luxemburg	TG	Togo
DK	Dänemark	MC	Monac	oUS	Vereinigte Staaten von Amerika

Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate

Beschreibung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate in Form von Teilchen, deren längster Teilchendurchmesser 1 bis 6 mm beträgt.

Colestyramin, ein in der Medizin als Lipidsenker bekanntes Mittel, ist ein 10 Anionen-Austauscherharz aus einem Copolymerisat aus Styrol und Divinylbenzol, das quaternäre Ammoniumgruppen enthält.

Es wird bisher nur als Pulver in den Handel gebracht (s. Rote Liste 1990, Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V.). Ein Nachteil dieser Darreichungsform ist, daß das Colestyramin bei der Einnahme einen unangenehmen sandigen Geschmack im Mund hinterläßt (siehe beispielsweise Knodel et al, Medical Toxicology 2 (1987) 10, S. 13, 1. Absatz von Kap. 1.2, in dem nachteilige Wirkungen von Lipidsenkern behandelt werden). Da das Colestyramin heute 20 üblicherweise in Einzeldosen von etwa 4 g zwei- bis achtmal pro Tag eingenommen werden muß, führt dies häufig dazu, daß die Patienten weniger als die vorgeschriebene Dosis einnehmen oder sogar die Therapie mit Colestyramin abbrechen (s. EP-A 261 693, S. 2, Zeile 7-8).

- 25 An Versuchen, Colestyramin in anderer Darreichungsform anzubieten, hat es nicht gefehlt. So werden in der US-A 4,814,354 Colestyramin enthaltende Süßwaren, in der EP-A 347 014 ein Gebäck mit Colestyramin und in der DE-A 38 08 191 wäßrige Colestyramin enthaltende Suspensionen beschrieben. Der unangenehme sandige Geschmack läßt sich dadurch aber nicht beseitigen.
 - Ferner ist bekannt, daß man Colestyramin zusammen mit anderen lipidsenkenden Mitteln verabreichen kann, um eine verbesserte Wirkung gegenüber den Einzelkomponenten zu erzielen. Malmendier et al (Clin. Chim. Acta $\underline{162}$ (1987) 221), als auch Carlson et al (in "Treatment of Hyperlipopro-
- 35 teinaemia", XIX + 284P. Raven Press: New York 1984) beschreiben die kombinierte Anwendung von Colestyramin und Fenofibrat bei Patienten mit vererblicher Hypercholesterolämie. Die kombinierte Anwendung von Colestyramin und Bezafibrat wird beispielsweise in Br. Med. J. 297 (1988) 6642 beschrieben, die kombinierte Anwendung von Colestyramin und Clofibrat bei-
- 40 spielsweise in J. Lipid Res. 21 (1980) 65 und die kombinierte Anwendung von Colestyramin und Gemfibrozil in der US-A 4,814,354.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate in einer Darreichungsform bereitzustellen, die die oben genannten Nachteile nicht aufweisen.

5 Demgemäß wurden Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate in Form von Teilchen gefunden, deren längster Teilchendurchmesser 1 bis 6 mm beträgt.

Colestyramin läßt sich zu Teilchen mit einem längsten Teilchendurchmesser 10 von 1 bis 6 mm verpressen. Eine bevorzugte Form ist die sogenannte Mikrotablette, die in der Regel zylindrisch ist und eine Größe von 1 bis 4 mm (sowohl Höhe wie auch Durchmesser), insbesondere von 2,0 bis 3,5 mm, aufweist. Daneben sind prinzipiell auch andere Formen wie Kugeln oder unregelmäßig geformtes Granulat möglich.

Die Formen kann man in üblicher, beispielsweise in der in der EP-A 166 315 beschriebenen Weise herstellen. Bei der Formulierung kann man die gebräuchlichen galenischen Hilfsmittel wie Bindemittel, Hilfsstoffe, Konservierungsmittel, Netzmittel, Flieβregulierungsmittel, Schmiermittel und/oder Antioxidantien (s. z.B. H. Sucker et al: Pharmazeutische Techno-

logie", Thieme Verlag Stuttgart, (1978)) zusetzen. Weiterhin kann man die Formen mit den üblichen galenischen Überzügen versehen.

Als bevorzugtes Bindemittel beim Verpressen verwendet man mikrokristalline 25 Cellulose, das von 2 bis 20, vorzugsweise von 3 bis 8 Gew.-% im Arznei-mittel enthalten ist. Beim Granulieren setzt man vorteilhaft Cellulose-derivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Polyvinylpyrrolidon in einer Menge von 2 bis 10, vorzugsweise 3 bis 6 Gew.-%, ein.

30

Die so erhältlichen Zubereitungen enthalten den Wirkstoff üblicherweise in einer Menge von 80 bis 99 Gew.-%.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten ab. In 35 der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen 0,03 und 0,4 g/kg Körpergewicht.

Die Colestyramin enthaltenden Präparate können auch weitere lipidsenkende Mittel enthalten. Bevorzugt sind Fenofibrat und Gemfibrozil, sowie ähn-40 liche Verbindungen dieses Typs wie Clofibrat, Beclobrat, Bezafibrat, Ciprofibrat und Etofibrat (im folgenden als Fibrate bezeichnet).

Bei der Applikation kann das Arzneimittel eine Kombination der beiden Wirkstoffe in derselben Formulierung sein oder als sogenannter Kit-of-Parts vorliegen. Unter einem Kit-of-Parts versteht man eine pharmazeutische Verpackungsform, bei der die einzelnen Wirkkomponenten 5 ganz oder teilweise in getrennter Dosisform in derselben Verpackung vorliegen.

Bei der Kombination der Wirkstoffe in derselben Form bevorzugt man als Form die Mikrotablette. Bei getrennter Applikation legt man das 10 Colestyramin vorzugsweise als Mikrotablette, das Fibrat in einer handels- üblichen Form wie Tablette, Filmtablette, Dragee, Kapsel oder auch als Mikrotablette vor.

Die Ausführungen zur Galenik von Colestyramin gelten auch für die Kombi-15 nation von Colestyramin und Fibrat.

Kombiniert man Colestyramin und Fibrat in einer Form, beispielsweise als Mikrotablette, kann diese die Wirkstoffe im Gewichtsverhältnis Colestyramin : Fibrat von 2 :1 bis 99 : 1, je nach üblicher Wirkstoff-20 dosis des Fibrats, enthalten.

Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe können die Einzeldosen dieser Wirkstoffe gesenkt werden, wobei die Dosierung im einzelnen vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten abhängt. Im allgemeinen betragen die 25 täglichen Wirkstoffdosen an Colestyramin zwischen 0,03 und 0,4 g/kg Körpergewicht und an Fibrat zwischen 1 und 15 mg/kg Körpergewicht.

Beispiele

30 Beispiel 1

13,5 kg Colestyramin (Fa. Röhm & Haas Deutschland GmbH, Colestyramin 40 μ) wurden in einem pharmaüblichen Hochleistungsmischer mit 675 g direkt-tablettierbarer Lactose und 600 g mikrokristalliner Cellulose vermischt. 35 Dann wurden 75 g hochdisperses Siliciumdioxid und 150 g Magnesiumstearat zugegeben und weitergemischt. Diese Preßmischung wurde dann zu Mikro-

tabletten mit 3,5 mm Durchmesser und gleicher Höhe bei einer Einzelmasse

von 30 mg verpreßt.

Beispiel 2

13,5 kg Colestyramin (s.o.) wurden in einem pharmaüblichen Hochleistungsmischer mit Zerhacker mit einer Lösung von 0,7 kg Polyvinylpyrrolidon
5 (mittlere Molekularmasse 25.000) in 2,1 kg Isopropanol versetzt und granuliert. Nach dem Trocknen bei 50°C wurde über ein oszillierendes Sieb mit 0,8 mm Maschenweite gesiebt. Das Granulat wurde dann mit 70 g hochdispersem Siliciumdioxid und 70 g Magnesiumstearat vermischt. Die preβfertige Masse wurde zu Mikrotabletten mit 3 mm Durchmesser und gleicher Höhe bei 10 einer Einzelmasse von 17 mg verpreβt.

15

20

25

30

35

40

5

Patentansprüche

 Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate in Form von Teilchen, deren längster Teilchendurchmesser 1 bis 6 mm beträgt.

5

ŝ.

 Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate gemäß Anspruch 1, enthaltend zusätzlich zum Colestyramin einen weiteren Lipidsenker.

Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate gemäß Anspruch 2,
 enthaltend als weiteren Lipidsenker Fenofibrat oder Gemfibrozil.

15

20

25

30

35

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP90/01514

I. CLAS	BIFICATI	N OF SUBJECT MATTER (If several clas	sification symbols easily indicate all \$	1 70,01314
According	j to internati	onal Patent Classification (IPC) or to both Na	tional Classification and IPC	·
Int.	= A6	51K 31/785, A61K 31/74, A	61K 9/16. A61K 9/20	
	<u> </u>	<u>/ (A61K_31/785, 31:215, 3</u>	1:19)	
II. PIELD	8 SEARCH			
Classificati	on System	Minimum Docum	entation Searched 7	-
	<u> </u>		Classification Symbols	
Int.	c1 ⁵	A61K		·
		Documentation Searched other to the Extent that such Document	than Minimum Documentation are included in the Fields Searched	
		In the purply from and it Andrews.	is are included in the rigids Searched -	
		ONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category •	Citatio	on of Document, !! with Indication, where ap	propriate, of the relevant passages 12	Relevant to Claim No. 13
Х	FR,	A, 2382893 (RECKITT & CC 6 October 1978		1
		see page 1, lines 23-26; page 7, lines 14-15; cla	; page 6, lines 12-13 - aim 1	
x	FR,	A, 2110458 (A. HOWARD) 2 June 1972	·-	2-3
		see page 1, lines 13-35; claims 1,7	page 7, lines 15-18;	
x	US,	A, 4814354 (G-S. ISAAC) 21 March 1989	 	2–3
		see column 2, lines 43-4 lines 41-43; claims 1,4	•	
		(cited in the applicatio		
				ı
·				
i				
			ł	
}				
• Constat			<u></u>	
	categories ment defini	of cited documents: 19 The general state of the art which is not	"T" later document published after the or priority date and not in conflict	t with the application but
		of particular relevance	cited to understand the principle invention	or theory underlying the
filia	ORCO	but published on or after the international	"X" document of particular relevance cannot be considered rovel or o	; the claimed invention
		may throw doubts on priority claim(s) or establish the publication date of another special reason (as specified)	involve an inventive step "Y" document of particular relevance	
"O" docu	ment referri	apacial reason (as specified) ng to an oral disclosure, use, exhibition or	cannot be considered to involve as document is combined with one of	n inventive step when the
"P" docu	ment publis	hed prior to the international filing date but ority date claimed	ments, such combination being of in the art. "A" document member of the same pa	vious to a person skilled
IV. CERTI				
		pletion of the international Search 1990 (12.12.90)	Dete of Mailing of this International Sea 10 January 1991 (10.01	
Internations	I Searching	Authority	Signature of Authorized Officer	
Europ	ean Pat	ent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9001514

SA 40098

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 04/01/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
FR-A- 2382893	06-10-78	GB-A- AU-A- BE-A- CA-A- CH-A- DE-A- JP-A- NL-A- US-A-	1566609 518596 3396978 864726 1087986 647949 2810250 53113007 7802588 4172120	08-05-80 08-10-81 13-09-79 11-09-78 21-10-80 28-02-85 14-09-78 03-10-78 12-09-78 23-10-79	
FR-A- 2110458	02-06-72	AU-B- AU-A- CA-A- DE-A- GB-A- SE-B- US-A-	458705 3451371 968272 2151510 1348642 402709 3846541	06-03-75 19-04-73 27-05-75 20-04-72 20-03-74 17-07-78 05-11-74	
US-A- 4814354	21-03-89	None			

 $\frac{7}{2}$ For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 90/01514

I VIACCIETE	CATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mer	traces Misselfik spingerumbeten eine eine eine	auganasi 6
	Iternationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nat		eugeben/~
_		•	
	A 61 K 31/785, A 61 K 31/74, //(A 61 K 31/785, 31:215, 31	A 61 K 9/16, A 61 K	9/20
H. RECHERC	HIERTE SACHGEBIETE	I	
Klassifikationss	Recherchierter Mind		
Klassifikationss	lystem Kis	assifikationssymbole	
Int.CI.5	A 61 K		_
	Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehe unter die recherchierten S		
III. EINSCHLÄ	LGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		· <u>· · · · · · · · · · · · · · · · · · </u>
	ennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ ,soweit erforderlich u	nter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Batr. Anspruch Nr. 13
X F	R, A, 2382893 (RECKITT & COLI 6. Oktober 1978		1
	siehe Seite 1, Zeilen 23-2 12-13 - Seite 7, Zeilen 14	26; Selte 6, Zellen 4-15; Anspruch 1	
X F	R, A, 2110458 (A. HOWARD) 2. Juni 1972	,	2-3
	siehe Seite 1, Zeilen 13-1 15-18; Ansprüche 1,7	35; Seite 7, Zeilen	
X U	S, A, 4814354 (G-S. ISAAC) 21. März 1989	,	2-3
	siehe spalte 2, Zeilen 43.	-46, 57-64, Spalte	ļ
i	3, Zeilen 41-43; Ansprüche n der Anmeldung erwähnt	e 1,4	
1 1			
"A" Veröffen definiert "E" älteres D	Categorien von angegebenen Veröffentlichungen 10: httlichung, die den allgemeinen Stand der Technik "", aber nicht als besonders bedeutsem anzusehen ist Dökument, das jedoch erst am oder nach dem interna-Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	T" Spätere Veröffemtlichung, die nach de meidedatum oder dem Prioritätsdatum ist und mit der Anmeldung nicht kolli Verständnis des der Erfindung zugn oder der ihr zugrundellegenden Theorie	veröffentlicht worden diert, sondern nur zum Indeliegenden Prinzips
zweifelh: fentlichu	art erscheinen zu lassen, oger durch die das Verot- ungsdatum einer anderen im Recherchenbericht ge-	X" Veröffentlichung von besonderer Bede te Erfindung kann nicht als neu oder a keit beruhend betrachtet werden	utung; die beenspruch-
anderen "O" Veröffer	ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,	Y" Veröffentlichung von besonderer Bede te Erfindung kann nicht als auf erfir ruhend betrachtet werden, wenn die	derischer Tätigkeit be-
eine Ber bezieht	nutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen ntlichung, die vor dem internationalen Anmeldede-	einer oder mehreren anderen Veröffen gorie in Verbindung gebracht wird un einen Fachmann nahelagend ist	tlichungen dieser Kate-
tum, abe licht wo	er nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffant- 🗀	&" Veröffentlichung, die Mitglied derselb	en Patançfamilie ist
IV. BESCHE!			
Datum de	s Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Reche	rchenberichts
	12. Dezember 1990	1 0. 01. 91	veten /
Internatio	onale Recharchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bedien	die la
	Europäisches Patentamt	miss T. MORTENSEN	Allenties

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9001514

SA 40098

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 04/01/91 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichun
FR-A- 2382893		GB-A- AU-B- BE-A- CA-A- CH-A- DE-A- JP-A- NL-A- US-A-	1566609 518596 3396978 864726 1087986 647949 2810250 53113007 7802588 4172120	08-05-80 08-10-81 13-09-79 11-09-78 21-10-80 28-02-85 14-09-78 03-10-78 12-09-78 23-10-79
FR-A- 2110458	02-06-72	AU-B- AU-A- CA-A- DE-A- GB-A- SE-B- US-A-	458705 3451371 968272 2151510 1348642 402709 3846541	06-03-75 19-04-73 27-05-75 20-04-72 20-03-74 17-07-78 05-11-74
US-A- 4814354	21-03-89	Keine		

THIS PAGE BLANK (USPTO)